

网络出版时间: 2021-05-14 14:55 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210513.1450.032.html>

## 盘状结构域受体 DDRs 家族在肝纤维化中的作用

张天翼<sup>1</sup>, 廖浩乾<sup>2</sup>, 乔成治<sup>2</sup> 综述 白琳<sup>3</sup>, 何晶<sup>4</sup>, 卜歆<sup>5</sup> 审校

**摘要** 肝纤维化是一个以因再生障碍和炎症反应而刺激细胞外基质 (ECM) 胶原纤维增生、沉积为特点的慢性损伤和修复过程。盘状结构域受体 (DDR<sub>s</sub>) 属于受体酪氨酸激酶家族, 可与多种胶原特异性结合。DDR<sub>s</sub> 家族的两大成员 DDR1 和 DDR2 在肝纤维化发展中具有重要的生物学意义, 以 DDR<sub>s</sub> 为靶点可能在抗肝纤维化的治疗中具有重要的应用前景。现就盘状结构域受体 DDR<sub>s</sub> 家族在肝纤维化中的作用进行综述。

**关键词** 肝纤维化; 盘状结构域受体; 抗纤维化药物

**中图分类号** R 575.2

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2021)06-1003-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.034

肝纤维化是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度产生和沉积而导致的肝的病理变化。纤维化的持续发展将进展为以纤维间隔和假小叶形成为特征的肝硬化。临床上肝硬化病人常伴有肝功能衰竭、门静脉高压, 甚至发展为肝癌<sup>[1]</sup>。既往认为肝纤维化是一个被动的不可逆的过程, 但目前认为肝纤维化是反复的损伤和修复过程, 通过有效治疗可以逆转<sup>[2]</sup>。盘状结构域受体 (discoidin domain receptors, DDR<sub>s</sub>) 作为一种细胞膜表面的酪氨酸激酶受体, 其在正常的肝组织中很少或几乎不表达, 但作为胶原配体参与并影响肝的纤维化过程。该文将近年来 DDR<sub>s</sub> 家族在肝纤维化中的作用相关研究进行综述。

### 1 肝纤维化的发生机制

肝纤维化是在肝炎病毒感染、酒精和脂肪肝以

及自身免疫性肝病后发生的一种肝脏慢性损伤修复的过程。它并不是一种疾病, 而是一个病理生理过程。肝纤维化的主要特征是一个因肝细胞再生功能障碍和炎症反应刺激 ECM 胶原纤维增生、沉积为特点的异常调节过程<sup>[3]</sup>。ECM 合成与降解失衡、基质重构以及纤维胶原异常沉积是肝纤维化的重要病理基础。纤维化中最常见、也最具特征性的改变是胶原的沉积增加, 尤其是纤维胶原<sup>[4]</sup>。

当肝组织受到一系列的损伤后会激活肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs), HSCs 刺激肌成纤维细胞 (myofibroblast, MF) 的活化, 分泌大量 ECM, 继而出现肝纤维化症状。一些肝纤维化的模型证明 HSCs 是对过量的纤维生成做出反应的早期细胞<sup>[5]</sup>。HSCs 的活化与慢性损伤导致的纤维发生和炎症反应有关。星状细胞的激活是在其周围受损细胞的刺激下发生, 大量的炎性因子和纤维性因子促进星状细胞的活化<sup>[6]</sup>。正常的 HSCs 合成和分泌胶原, 以及合成降解正常 ECM 的基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinases 2, MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases 9, MMP-9) 和降解胶原纤维的基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinases 1, MMP-1)、基质金属蛋白酶 8 (matrix metalloproteinases 8, MMP-8) 和基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinases 13, MMP-13), 同时分泌金属蛋白酶组织抑制因子防止胶原过度降解, 使肝脏 ECM 的合成和分解处在一个动态平衡中<sup>[7]</sup>。在正常情况下 MMPs 主要降解肝内过多生成的 ECM, 金属蛋白酶组织抑制因子则发挥抑制 MMPs 活性的功能。在病理条件下两者之间平衡被打破, 过多的 ECM 不能被 MMPs 及时降解, 造成 ECM 在组织中大量沉积, 最终导致纤维化的发生<sup>[8]</sup>。

### 2 DDRs 家族在肝纤维化的作用以及抗纤维化药物的发展现状

**2.1 DDRs 家族** DDRs 是一种新型的受体型酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 亚家族, 因为其胞外区具有 discoidin I 这样的结构域而被命名

2020-09-04 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81702845)

作者单位: 空军军医大学基础医学院<sup>1</sup> 学员五大队十八队、<sup>2</sup> 学员一大队三队、<sup>5</sup> 生物化学与分子生物学教研室, 西安 710032

<sup>3</sup> 四川大学华西医院心脏内科, 成都 610041

<sup>4</sup> 西安铁路疾病预防控制中心, 西安 710054

作者简介: 张天翼, 男, 本科生;

卜歆, 女, 讲师, 硕士, 责任作者, E-mail: julia0102@126.com

为 DDRs 家族,主要包括 DDR1 和 DDR2 两类<sup>[9]</sup>。DDR<sub>s</sub> 家族从属于 RTK 家族,具有典型的 RTK 家族结构——一段胞外结构域—一段跨膜结构域和一段胞内激酶结构域。DDR<sub>s</sub> 家族胞外结构域包含 N-端的 DS domain 和 DS-like domain 两个球形结构域,以及由 30~50 个氨基酸组成的细胞外近膜区。DDR1 和 DDR2 的 DS domain 和 DS-like domain 结构域序列具有较高的同源性(50%以上)<sup>[10]</sup>。DDR<sub>s</sub> 家族是胶原受体,可与多种胶原特异性结合。DDR1 和 DDR2 可结合纤维性胶原(I~III型和V型),胶原识别位点为 GVMGFO 模序,DDR<sub>s</sub> 可通过结合胶原并激活下游不同的丝裂原活化蛋白激酶信号通路<sup>[11]</sup>。有时 DDR<sub>s</sub> 介导的信号传递也不依赖于胶原的结合以及受体激酶的活性。DDR<sub>s</sub> 在正常人体组织中广泛表达,参与调节肿瘤、成骨发育、纤维化及动脉粥样硬化等疾病的发生发展<sup>[12]</sup>。DDR1 主要表达于上皮细胞和成纤维细胞,在小鼠和人的脑、肺、肾、脾和胎盘等组织中高表达。而 DDR2 主要表达于成纤维细胞或间充质来源的细胞,在骨骼、心脏、肌肉、肾和肺中高表达<sup>[13]</sup>。DDR<sub>s</sub> 蛋白表达具有广泛性,在调节人与小鼠的器官发育,以及影响多种细胞的黏附、增殖、迁移和调控下游分子基质金属蛋白酶的表达等方面都发挥了重要的作用<sup>[9]</sup>。DDR1 主要被 I、IV 型胶原活化,DDR1 调节胶原收缩和(间接)纤维化反应,很大程度上不依赖于胶原结合整合素<sup>[14]</sup>。DDR2 主要被 I、III 型胶原活化,通过感受微环境中胶原量和构型的变化来调节间质细胞的黏附、迁移、分化、增殖等活动<sup>[15]</sup>。

## 2.2 DDRs 在肝纤维化发展中的作用

**2.2.1 DDR1 与肝纤维化** 目前对于 DDR1 在肝脏中的表达及其所发挥的作用都知之甚少。DDR1 在肝脏中的表达低于脑、肾、肺及心脏。在正常的肝脏中,用原位杂交和免疫荧光的方法分别在肝细胞、肝门-肝实质连接处的肝细胞、胆管上皮细胞中检测 DDR1 的 mRNA 和蛋白的表达<sup>[16]</sup>。结果表明 DDR1 在肝硬化的肝实质细胞以及胆管上皮细胞中表达上调。相反,肝硬化中的 HSCs、正常肝脏中的门静脉成纤维细胞以及 MF(激活的 HSCs 或者激活的门静脉成纤维细胞)中不表达 DDR1<sup>[16]</sup>。DDR1 有 5 种不同的亚型,在不同的组织中不同亚型的表达差异很大。在肝组织中,DDR1a 的过表达改变了肝细胞的行为,增加了与 I 型胶原的黏附和减少迁移。当肝细胞被过量的胶原蛋白包裹时,如在肝硬

化里,尤其是在实质-隔膜连接处,肝细胞表面 DDR1 表达的增加会增强 DDR1 介导的细胞与 ECM 中的 I 型胶原的结合。此外,DDR1 还可以调节 MMP-1、MMP-2 的表达,这种作用并不依赖于 DDR1 的 3 个酪氨酸位点的磷酸化<sup>[16]</sup>。这些数据表明 DDR1 与肝纤维化相关,并表明了上皮细胞与胶原相互作用在慢性肝损伤中的重要性。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中,相较于野生鼠,DDR1 的缺失小鼠肺损伤减少,肺纤维化程度减弱<sup>[17]</sup>。DDR1 的促纤维化和促炎症的作用同样在肾损伤的小鼠模型中也被证实。DDR1 在狼疮性肾炎和良性肾病患者中表达升高,与新月体性肾炎小鼠模型中相同<sup>[18]</sup>。不同的肾损伤小鼠模型都表明在 DDR1 缺失小鼠中肾功能改善,可避免血管紧张素 II 介导的蛋白尿、肾小球纤维化和炎症<sup>[19]</sup>。即使 DDR1 在其他纤维化的模型中有促纤维化和促炎症的作用,但是在肝纤维化中 DDR1 表达上调的生物学意义很大程度上仍是未知。所以针对 DDR1 在肝纤维化中的功能研究和药理研究仍需进一步深入。

**2.2.2 DDR2 与肝纤维化** DDR2 是一种特异性识别胶原的受体型酪氨酸激酶,其可在多种组织中表达,但在肝脏中则主要表达在 HSCs 中,可通过与 I 型胶原结合激活其活性<sup>[20]</sup>。Schuppan et al<sup>[21]</sup> 发现 DDR2 受体促进了 MMP-2 介导的 HSCs 的增殖和侵袭。正常情况下,DDR2 在肝中表达很低,当肝损伤时,HSCs 活化,DDR2 在活化的 HSCs 中大量表达,而在 HSCs 细胞静息期其表达下调。在 HSCs 中,DDR2 在内源或外源的 I 型胶原作用下发生酪氨酸磷酸化,促进了下游 MMP-2 的表达和活化,加速了 ECM 的降解。I 型胶原依赖的 DDR2 表达上调形成了一个正反馈回路,导致 HSCs 增殖能力和侵袭活性的增强<sup>[21]</sup>。这些都表明 DDR2 在肝纤维化里具有重要的作用。

Borza et al<sup>[22]</sup> 接着在 DDR2 的缺失鼠(*DDR2*<sup>-/-</sup>)中证明了 DDR2 缺失通过改变 HSCs 和肝相关巨噬细胞之间旁分泌的相互作用,促进了四氯化碳诱导的慢性肝纤维化。在急性肝损伤期,HSCs 通过与 DDR2 的配体纤维化胶原相互作用加速了纤维化进程<sup>[21]</sup>。但是在四氯化碳诱导的慢性肝纤维化过程中,DDR2 的缺失却促进了慢性肝纤维化。用四氯化碳建立慢性的肝纤维化模型,在 *DDR2*<sup>-/-</sup> 小鼠模型中,对比在急性肝损伤期的改变,*DDR2*<sup>-/-</sup> 小鼠的肝中胶原沉积、明胶分解的活性以

及 HSCs 的密度都明显增加。在四氯化碳诱导后的  $DDR2^{-/-}$  小鼠的静息期 HSCs 中,骨桥蛋白、转化生长因子、单核细胞趋化蛋白-1 以及白介素 10 明显增加, MMP-2、MMP-13 以及 I 型胶原明显减少。从  $DDR2^{-/-}$  小鼠慢性损伤的肝脏中分离的 HSCs 体外迁移和增殖的能力增加,但降解 ECM 的活性降低。从四氯化碳诱导的  $DDR2^{-/-}$  小鼠肝脏中分离的巨噬细胞向 HSCs 的趋化活性明显强于野生型,同时降解 ECM 能力增加,活化的 HSCs 分泌巨噬细胞抗迁移因子来防止巨噬细胞向外迁移<sup>[22]</sup>。这些研究表明 DDR2 通过协调 HSCs 与巨噬细胞的旁分泌作用来减缓慢性肝纤维化。DDR2 在 HSCs 中的信号通路中下调纤维化相关的细胞因子的表达,上调 ECM 相关成分如 MMP-2、MMP-13 和 I 型胶原的表达,从而抑制慢性纤维化的发展。

**2.3 抗纤维化药物的发展现状** 抗纤维化药物对于预防纤维化的发展和逆转晚期酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、病毒性肝炎(乙型和丙型)以及自身免疫性肝病是特别需要的。肝脏是药物代谢的重要靶器官,口服或非肠道给药后肝脏会维持一个较高的药物水平。目前有一些治疗可以进一步靶向特定的肝细胞或细胞受体<sup>[23]</sup>。虽然针对慢性肝病的主要病理过程的治疗方法是最佳的抗纤维化治疗策略,对晚期纤维化能够进行有效的治疗,但并不能够预防纤维化过程中的并发症——如肝的代谢失调、静脉曲张引起的大出血、感染和肝癌<sup>[24]</sup>。这就体现了开展特异性抗纤维化药物临床验证的必要性。在临床药物试验第 1~2 阶段,正在测试的有希望的实验药物主要是间接抗纤维化药物,其列表和详细描述也已经出版<sup>[25]</sup>。一些直接的抗纤维化的药物,即那些针对下游靶点的药物,主要是针对活化的 HSC、MF 和胆管细胞、ECM 分子、ECM 受体和 ECM 交联酶,此类药物应适用于所有的纤维化肝病以及其他的一些纤维化疾病。此外,靶向在纤维化进程中扮演重要作用的 DDRs 家族来间接影响纤维化的进程也是一个不错的选择。DDRs 家族中的两个成员 DDR1 和 DDR2 在肝纤维化中的作用各不相同。目前 DDR1 与肝纤维化的研究报道甚少,已知 DDR1 与肝硬化的发展相关。DDR2 缺失小鼠实验证实 DDR2 抑制慢性肝纤维化的发展。通过干预 DDRs 家族来调控下游信号通路,进而调控纤维化的进程,将是一种治疗肝纤维化的新思路。

### 3 结语

肝硬化是一种临床常见的弥漫性的病理过程,由一种或多种病因长期和反复作用造成的肝损害,其特征为肝纤维化和正常肝结构转变为异常结节(再生性结节)。肝纤维化是慢性肝病演变为肝硬化的中间必经阶段,是疾病演变中一个连续进展的过程。HSCs 和胶原在其中起着十分重要的作用。在肝纤维化的进程中,激活的肝脏巨噬细胞破坏肝细胞,刺激 HSCs 的活化。在分子水平上,许多细胞因子参与细胞信号通路的调节,调节 HSCs 的激活和纤维生成。DDRs 作为胶原的受体,其在多种肿瘤和纤维化过程中发挥着十分重要的作用。DDRs 的两大成员,DDR1 在肺和肾的纤维化中都具有明显的促纤维化促炎症的作用,而与肝纤维化相关的报道甚少,目前在肝硬化中证实 DDR1a 的过表达改变了肝细胞的行为,增加了与 I 型胶原的黏附和减少迁移,DDR1 还可调节 MMP-1 和 MMP-2 的表达参与肝纤维化的过程。而另一成员 DDR2 作为一种特异性识别纤维胶原的受体型酪氨酸激酶,其缺失可以促进慢性肝纤维化的发展<sup>[22]</sup>。DDR2 通过 HSCs 与巨噬细胞的相互旁分泌作用抑制慢性肝纤维化的进展。这种相互作用是否通过激酶介导的下游反应与巨噬细胞相互影响还是只通过其胞外区目前没有得到证实。

肝纤维化是肝硬化的前提,抑制肝纤维化的发生,将对防止肝硬化、肝癌的发生起着重要的作用。DDRs 家族在纤维化疾病和肿瘤进展中的重要作用,提示阻断这些受体会是一种有希望的治疗策略。策略之一为阻断 DDRs 与胶原的相互作用或空间上阻断受体激活所需的构象变化<sup>[26]</sup>。另一策略是靶向酪氨酸激酶活性以阻断 DDR 介导的下游信号传导<sup>[27]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂阻断 DDR1 和 DDR2 激酶的活性,并在过表达这两种受体的细胞中防止胶原介导的酪氨酸的自磷酸化。进一步深入研究 DDRs 在肝纤维化中作用将对肝纤维化的治疗提供新的思路和方法。

### 参考文献

- [1] Rosenbloom J, Macarak E, Piera-Velazquez S, et al. Human fibrotic diseases: current challenges in fibrosis research[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1627: 1-23.
- [2] Alegre F, Pelegrin P, Feldstein A E. Inflammasomes in liver fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(2): 119-27.

- [3] Atta H M. Reversibility and heritability of liver fibrosis: implications for research and therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5138–48.
- [4] Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects) [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68–69: 463–73.
- [5] Zhang C Y, Yuan W G, He P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10512–22.
- [6] Wang Y H, Li R K, Fu Y, et al. Exemestane attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells and promoting the secretion of interleukin 10 [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 3072745.
- [7] Latronico T, Mascia C, Pati I, et al. Liver fibrosis in HCV mono-infected and HIV/HCV coinfected patients: dysregulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors TIMPs and effect of HCV protease inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 455.
- [8] Arpino V, Brock M, Gill S E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44–46: 247–54.
- [9] Henriot E, Sala M, Hammoud A A, et al. Multitasking discoidin domain receptors are involved in several and specific hallmarks of cancer [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 363–77.
- [10] Yeung A D, Shanker N, Sohail A, et al. Clustering, spatial distribution and phosphorylation of discoidin domain receptors 1 and 2 in response to soluble collagen type I [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(2): 368–90.
- [11] Takai K, Drain A P, Lawson D A, et al. Discoidin domain receptor 1 (DDR1) ablation promotes tissue fibrosis and hypoxia to induce aggressive basal-like breast cancers [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(3–4): 244–57.
- [12] Itoh Y. Discoidin domain receptors: microenvironment sensors that promote cellular migration and invasion [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 378–85.
- [13] Kumar A, Dutta Choudhury M, Ghosh P, et al. Discoidin domain receptor 2: an emerging pharmacological drug target for prospective therapy against osteoarthritis [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 399–408.
- [14] Corcoran D S, Juskaite V, Xu Y, et al. DDR1 autophosphorylation is a result of aggregation into dense clusters [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17104.
- [15] Grither W R, Longmore G D. Inhibition of tumor-microenvironment interaction and tumor invasion by small-molecule allosteric inhibitor of DDR2 extracellular domain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(33): E7786–94.
- [16] Coelho N M, McCulloch C A. Mechanical signaling through the discoidin domain receptor 1 plays a central role in tissue fibrosis [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 348–62.
- [17] Tao J, Zhang M, Wen Z, et al. Inhibition of EP300 and DDR1 synergistically alleviates pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1727–33.
- [18] Dorison A, Chantziantoniou C. DDR1: a major player in renal diseases [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 299–304.
- [19] Prakoura N, Chatziantoniou C. Periostin and discoidin domain receptor 1: new biomarkers or targets for therapy of renal disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 52.
- [20] Xie B, Lin W, Ye J, et al. DDR2 facilitates hepatocellular carcinoma invasion and metastasis *via* activating ERK signaling and stabilizing SNAIL1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1): 101.
- [21] Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang A T, et al. Liver fibrosis: direct antifibrotic agents and targeted therapies [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68–69: 435–51.
- [22] Borza C M, Pozzi A. Discoidin domain receptors in disease [J]. *Matrix Biol*, 2014, 34: 185–92.
- [23] Schuppan D, Surabattula R, Wang X Y. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 238–50.
- [24] Trautwein C, Friedman S L, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: concept to treatment [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S15–24.
- [25] Konerman M A, Jones J C, Harrison J C. Pharmacotherapy for NASH: current and emerging [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 362–75.
- [26] Fowler A J, Hebron M, Missner A A, et al. Multikinase Abl/DDR/Src inhibition produces optimal effects for tyrosine kinase inhibition in neurodegeneration [J]. *Drugs R D*, 2019, 19(2): 149–66.
- [27] Kothiwale S, Borza C M, Lowe E W, et al. Discoidin domain receptor 1 (DDR1) kinase as target for structure-based drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(2): 255–61.